

A Terapêutica Farmacológica da Insuficiência Cardíaca Crónica por Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo. II. Diuréticos [72]

PHILIP FORTUNA, INÊS REIS, RAQUEL ASCENÇÃO, ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2008; 27 (7-8): 977-989

RESUMO

Os diuréticos (nomeadamente os diuréticos de ansa) são actualmente considerados a terapêutica de primeira linha para doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC). Os antagonistas da aldosterona - espironolactona e eplerenona - cuja classificação como diuréticos não é actualmente consensual, têm também sido recentemente propostos como terapêutica da ICC. Os diuréticos são os únicos fármacos capazes de controlar a retenção de fluidos da insuficiência cardíaca, não sendo contudo capazes de, isoladamente, manter a estabilidade clínica dos doentes por longos períodos de tempo.

Este artigo tem como objectivo rever a evidência mais válida e actualmente disponível, baseada apenas em ensaios clínicos aleatorizados e controlados de grandes dimensões e revisões sistematizadas e/ou meta-análises publicadas, obtidos através de pesquisa em fontes secundárias, sobre a utilização de diuréticos na ICC por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

ABSTRACT

Drug Therapy for Chronic Heart Failure Due to Left Ventricular Systolic Dysfunction. II. Diuretics

Diuretics (particularly loop diuretics) are usually considered the first-line treatment for patients with chronic heart failure (CHF). The aldosterone antagonists, spironolactone and eplerenone, which are not unanimously classified as diuretics, have recently been included in therapy for CHF. Diuretics are the only drugs able to reduce fluid retention in CHF, although they are unable to maintain clinical stability for long periods of time when used in isolation.

This article reviews the most valid and recent evidence available, based exclusively on large randomized controlled trials and systematic reviews and meta-analyses selected from secondary sources, on the use of diuretics in CHF with left ventricular systolic dysfunction.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC), enquanto importante causa de mortalidade e morbilidade, tem levado à realização de diversos estudos com vista à optimização do uso dos diversos fármacos disponíveis para o seu tratamento. Encontram-se hoje em dia disponíveis várias classes medicamentosas para o tratamento da ICC⁽¹⁾.

INTRODUCTION

Congestive heart failure (CHF) is a significant cause of mortality and morbidity, and there have been various studies aimed at optimizing the use of the drugs available for its treatment, of which there are currently several different classes⁽¹⁾.

This article, the second in a series of nine on drug therapy for chronic heart failure due to left

Este artigo, segundo de uma série de nove revisões científicas acerca do tema “A Terapêutica Farmacológica da Insuficiência Cardíaca Crônica por Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo”, visa especificamente a classe farmacológica dos diuréticos. Dado o enquadramento da literatura internacional existente sobre este tema, que não considera os antagonistas da aldosterona (espironolactona e eplerenona) como diuréticos convencionais, optaremos por separar a análise relativa a esta classe farmacológica da dos restantes diuréticos (tiazídicos, de ansa e poupadores de potássio).

Os diuréticos são habitualmente considerados a terapêutica de primeira linha para doentes com insuficiência cardíaca crônica, uma vez que conduzem ao alívio sintomático, independentemente da etiologia, idade, sexo e características individuais de cada paciente. O aumento da excreção urinária de sódio conduz a uma redução dos sinais físicos de retenção de fluidos (edemas periféricos, congestão pulmonar, pressão venosa jugular e peso) e aumenta a tolerância ao exercício, poucos dias após o início da terapêutica⁽²⁾. Os diuréticos de ansa aumentam a excreção de sódio até 20-25% da carga filtrada, aumentam a eliminação de água livre e mantêm consistentemente a sua eficácia (excepto em situações de grave compromisso da função renal). Por outro lado, as tiazidas aumentam a excreção fraccional de sódio para apenas 5-10% da carga filtrada, tendem a diminuir a eliminação de água livre e perdem a sua eficácia em pacientes com função renal comprometida. Em consequência, os diuréticos de ansa emergiram como os agentes diuréticos de eleição para a maioria dos doentes com insuficiência cardíaca.

Os diuréticos são os únicos fármacos capazes de controlar a retenção de fluidos da insuficiência cardíaca, não sendo contudo capazes de, isoladamente, manter a estabilidade clínica dos doentes por longos períodos de tempo. O risco de descompensação clínica pode ser reduzido quando os diuréticos são combinados com digoxina, inibidores da enzima de conversão (IECA) e β -bloqueantes^(3, 4).

A utilização de diuréticos convencionais (não poupadores de potássio) pode potenciar situações de hipotensão ou insuficiência renal e conduzir a hipocaliémia. Neste último caso pode haver necessidade de reposição de potássio, utilização concomitante de inibidores da enzima de

ventricular systolic dysfunction, focuses on diuretics. Since in the literature aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone) are not considered as conventional diuretics, we have opted to analyze this drug class separately from thiazide, loop and potassium-sparing diuretics.

Diuretics are usually considered the first-line treatment for patients with chronic heart failure, since they bring symptom relief irrespective of etiology, age, gender and other patient characteristics. Increased urinary sodium excretion reduces physical signs of fluid retention (peripheral edema, pulmonary congestion, jugular venous pressure and body weight) and improves exercise tolerance within days of initiation of therapy⁽²⁾. Loop diuretics increase sodium excretion up to 20% to 25% of the filtered load of sodium, enhance free water clearance, and maintain their efficacy unless renal function is severely impaired. In contrast, thiazide diuretics increase the fractional excretion of sodium to only 5% to 10% of the filtered load, tend to decrease free water clearance, and lose their effectiveness in patients with impaired renal function. Consequently, loop diuretics have emerged as the preferred diuretic agents for use in most patients with HF.

Diuretics are the only drugs able to reduce fluid retention in CHF, although they are unable to maintain clinical stability for long periods of time when used in isolation. The risk of clinical decompensation can be reduced if diuretics are combined with digoxin, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and beta-blockers^(3, 4).

The use of conventional (non-potassium sparing) diuretics can worsen hypotension or renal failure and can lead to hypokalemia. In the latter case it may be necessary to use potassium replacement, ACEIs or potassium-sparing diuretics.

Aldosterone antagonists in combination with loop diuretics increase diuresis moderately and minimize potassium loss. Their use in the treatment of heart failure is also appropriate since the myocardium contains mineralocorticoid receptors and myocardial production of aldosterone is proportional to the severity of the disease⁽⁴⁾. Although ACEIs and angiotensin receptor blockers (ARBs) reduce circulating aldosterone levels, this effect appears to diminish during long-term treatment, and so it may be necessary to add another antagonist of the renin-

conversão da angiotensina (IECAs) ou de diuréticos poupadores de potássio.

Os antagonistas da aldosterona, se associados aos diuréticos de ansa, aumentam moderadamente a diurese e minimizam a perda de potássio. Por outro lado, parece adequada a introdução destes fármacos na terapêutica da insuficiência cardíaca, já que o tecido miocárdico contém receptores mineralocorticóides e a produção local da aldosterona no miocárdio doente é proporcional à gravidade da doença⁽⁴⁾. Pode argumentar-se que a diminuição dos níveis circulantes de aldosterona pode ser atingida com a terapêutica com IECAs e antagonistas dos receptores da angiotensina (ARAs), por exemplo, mas este efeito supressor parece diminuir com a terapêutica a longo prazo, justificando-se assim a adição de um outro antagonista do eixo renina-angiotensina-aldosterona^(5,6).

MÉTODOS

O objectivo principal deste artigo é o de apresentar e discutir a evidência mais válida, importante e aplicável sobre a utilização de diuréticos na insuficiência cardíaca crónica por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Os detalhes de base do artigo são os seguintes:

- A metodologia obedece aos princípios gerais da medicina baseada na evidência, isto é, o texto não reflecte uma opinião particular dos seus autores, sendo antes uma interpretação e síntese dos estudos publicados sobre a matéria em discussão;

- Este artigo não é uma revisão sistematizada (RS), isto é, não se baseia numa pesquisa exaustiva, com selecção pré-definida, avaliação crítica e síntese global de toda a evidência científica disponível sobre as medidas preventivas referidas; trata-se de uma revisão científica baseada em provas sólidas, recentemente publicadas;

- Baseámo-nos apenas nos ensaios aleatorizados, prospectivos e controlados (*randomized clinical trials* - RCTs) de grandes dimensões, cujos resultados principais (*outcomes*) eram clinicamente relevantes (mortalidade, morbilidade, taxas de eventos, etc.) e que foram publicados nos últimos 10 anos (se necessário, estudos considerados basilares publicados anteriormente seriam também contemplados);

angiotensin-aldosterone system^(5,6).

METHODS

The main objective of this article is to present and discuss the most valid, important and applicable evidence on the use of diuretics in chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. The basic methodological concepts of the article are as follows:

- The methodology follows the general principles of evidence-based medicine, in that the texts do not reflect the opinions of the authors but are an interpretation and synthesis of published studies on the matter under discussion.

- This article is not a systematic review, in that it is not based on an exhaustive search with predefined criteria, critical appraisal and synthesis of all the available evidence on the therapeutic measures under discussion. It is rather a review based on solid, recently published evidence.

- It is based only on large randomized controlled trials (RCTs) with clinically relevant outcomes (mortality, morbidity, event rates, etc.), published over the last 10 years. In some cases, studies published before then are included if they are considered essential.

- With regard to systematic reviews and/or meta-analyses of RCTs, we have selected the most recent (mainly within the last 5 years), as these should include all RCTs from before that time.

- Small RCTs, uncontrolled and observational studies, and large-scale RCTs considered invalid for methodological reasons were not included in the analysis. (For reasons of limited space, no specific reasons are given for such exclusions.)

- The studies on which this paper is based were selected from secondary sources: *UpToDate* (14.3), *Dynamed* (up to May 2007), the Cochrane Library (up to January 2007), *Clinical Evidence* (up to January 2007), *Evidence-Based Medicine* (up to January 2007); more recent RCTs that might not be included in the secondary sources were found by searching Medline using MeSH criteria.

- Quanto às revisões sistematizadas e/ou meta-análises incluídas, procurámos seleccionar as mais recentes (de preferência últimos cinco anos), porque nestas estarão incluídos naturalmente todos os ensaios clínicos publicados anteriormente a essa data;

- Não foram analisados RCTs de pequena dimensão, ensaios não controlados, estudos observacionais, outros RCTs de grandes dimensões considerados inválidos por características metodológicas específicas (devido à limitação de espaço, não se apresentam justificações individuais para a exclusão deste tipo de estudos);

- As evidências que serviram de base para este artigo foram seleccionadas em fontes secundárias: *UpToDate* (14.3); *Dynamed* (até Maio de 2007); *The Cochrane Library* (até Janeiro 2007); *Clinical Evidence* (até Janeiro 2007); *Evidence Based Medicine* (até Janeiro 2007); os estudos mais recentes - eventualmente não incluídos nestas fontes secundárias - foram obtidos utilizando uma estratégia de pesquisa na *Medline* com critérios MeSH.

RESULTADOS

Os critérios de pesquisa permitiram-nos identificar três fontes de evidência: quanto aos diuréticos convencionais, a meta-análise da Cochrane datada de Janeiro de 2006⁽³⁾ foi a fonte com maior peso de evidência encontrada; quanto ao antagonistas da aldosterona, foram identificados dois RCTs multicêntricos e de grandes dimensões: RALES⁽⁷⁾ e EPHEUS⁽⁸⁾.

Diuréticos Convencionais - Análise da Revisão Sistematizada

A meta-análise “*Diuretics for Heart Failure*”, publicada em Janeiro de 2006 na Cochrane Library⁽³⁾, constitui uma actualização de uma outra meta-análise publicada em 2002, mas com uma alteração no protocolo, pela exclusão dos estudos da ibopamina (por questões de segurança deste fármaco).

Esta revisão incluiu 14 ensaios clínicos aleatorizados e controlados (525 participantes), visando comparações de diuréticos de ansa, tiazídicos, ou poupadores de potássio com placebo ou com outro agente activo (ex: IECAs, digoxina), em adultos com insuficiência cardíaca

RESULTS

The search criteria identified three sources of evidence: for conventional diuretics, the Cochrane Database of Systematic Reviews meta-analysis from January 2006⁽³⁾ provided the most solid evidence, while for aldosterone antagonists, two large multicenter trials - RALES⁽⁷⁾ and EPHEUS⁽⁸⁾ - were found.

Conventional diuretics: Systematic review

The meta-analysis “*Diuretics for Heart Failure*”, published in January 2006 in the Cochrane Library⁽³⁾, is an update of a previous meta-analysis published in 2002, with a different protocol following the exclusion of studies with ibopamine due to safety considerations.

This review included 14 randomized controlled trials with a total of 525 participants comparing loop, thiazide, and potassium-sparing diuretics with placebo or other active agents such as ACEIs or digoxin in adults with stable chronic heart failure. The type of diuretic used and dosages varied between and within trials, although loop diuretics were used in most cases. Sample sizes ranged between 10 and 202 participants and ages between 21 and 82 (mean 59 years); the proportion of women (39%) was higher than in other heart failure trials. Most participants were in NYHA class II or III; six trials included only patients with reduced echocardiographic left ventricular ejection fraction (LVEF), while in four others most participants had significantly impaired systolic function. The most common causes of HF were ischemic heart disease (coronary artery disease or previous myocardial infarction) and dilated cardiomyopathy, while hypertension was the least common (although etiology was not mentioned in most of the studies). Most or all of the patients in the nine trials that provided information on the use of digitalis were taking digoxin; in five of the 14 studies the patients were taking an ACEI and one participant in one study was taking amiodarone.

Primary outcomes were defined as mortality and morbidity, while secondary outcomes were the effect on worsening of heart failure, exercise capacity, symptoms, and quality of life, hemodynamic and neuroendocrine effects, and adverse effects. There was considerable variation in outcomes between studies and no single

crónica estável. O tipo de diurético e as doses utilizadas foram variáveis de estudo para estudo e dentro de cada estudo, sendo os diuréticos de ansa utilizados na maioria dos casos. Os ensaios incluíram amostras com dimensões entre 10 e 202 participantes, com idades compreendidas entre os 21 e os 82 anos (média 59 anos), com uma proporção de mulheres (39%) superior à de outros ensaios de insuficiência cardíaca e encontrando-se a maioria dos participantes em classe II/III da NYHA. Seis ensaios incluíam apenas participantes com redução ecocardiográfica da fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE), e noutros 4 a maioria dos participantes tinham alteração substancial da função sistólica. As etiologias mais comuns da ICC foram a cardiopatia isquémica (doença coronária, enfarte do miocárdio prévio) e a miocardiopatia dilatada, sendo a hipertensão a menos comum (embora este aspecto não seja referido na maioria dos estudos). A totalidade ou a maioria dos doentes de cada um dos 9 ensaios que disponibilizaram informação sobre o uso de digitálicos encontravam-se a fazer digoxina; em 5 dos 14 estudos os doentes encontravam-se a fazer um IECA, e num dos estudos um participante estava sob amiodarona.

Definiram-se como *outcomes* primários a mortalidade e morbilidade e como secundários o efeito no agravamento da insuficiência cardíaca, na capacidade de exercício, nos sintomas, na qualidade de vida, nos efeitos hemodinâmicos, nos efeitos neuroendócrinos e nos efeitos adversos. Constatou-se grande heterogeneidade dos *outcomes* de estudo para estudo, sem nenhum parâmetro aplicado uniformemente capaz de documentar um efeito positivo do diurético.

O efeito na mortalidade foi analisado contra placebo em 3 dos ensaios, verificando-se um menor nº de mortes no grupo tratado com diurético (3/111) relativamente ao grupo placebo (12/110) (RRA 8%, RRR 70%, NNT 12.5, $p=0.02$). No que diz respeito aos *outcomes* secundários, constatou-se uma redução das taxas de internamento por agravamento da insuficiência cardíaca (OR 0.07, $p=0.01$) a partir da análise de 2 ensaios contra placebo (169 participantes) e um aumento da capacidade de exercício físico (WMN 0.72, $p<0.001$) em 4 ensaios contra agente activo (91 participantes).

Apenas 4 ensaios descreveram efeitos na morbilidade, incluindo alterações da função

parameter was applied uniformly that could show the diuretic's positive effect.

The effect on mortality was compared with placebo in three trials, which showed fewer deaths (3/111) in the diuretic group than in the placebo group (12/110) (ARR 8%, RRR 70%, NNT 12.5, $p=0.02$). For the secondary outcomes, a reduction in the rate of admissions for worsening heart failure (OR 0.07, $p=0.01$) was seen in two trials against placebo (169 participants) and increased exercise capacity (WMD 0.72, $p<0.001$) in four trials comparing diuretics with active control (91 participants).

Only four trials reported effects on morbidity, including changes in left ventricular function; five described a positive effect on symptoms, three demonstrated hemodynamic improvement, one reported effects on neurohormonal mechanisms, and two described adverse effects of the treatment. None analyzed the effect of diuretics on quality of life. The meta-analysis did not include the RALES study⁽⁷⁾, since spironolactone is not generally considered a conventional diuretic and most patients in this study were already under diuretic therapy.

The authors of the meta-analysis concluded that the small trials so far performed provide strong evidence that diuretics relieve symptoms, reduce episodes of decompensation and increase exercise capacity, but that the data are insufficient for a formal evidence-based recommendation for the use of diuretics in CHF on the basis of their impact on mortality.

This meta-analysis has certain limitations: the trials were small and of limited duration (most were less than 24 weeks); they mainly used loop diuretics; the population samples were mainly men; and there was a significant proportion of patients with diastolic dysfunction, which may even constitute a relative contraindication to the use of diuretics.

Aldosterone antagonists: Clinical trials

The multicenter RALES study, published in 1997⁽⁷⁾, assessed the effect of daily treatment with spironolactone in patients with severe CHF as a result of left ventricular dysfunction. A double-blind RCT with a mean follow-up of 24 months, it was stopped when the efficacy of spironolactone became clear. The sample was of 1663 patients diagnosed with severe HF at least 6 weeks before (previously class IV, class II-IV at the time of

ventricular esquerda; 5 descreveram uma influência positiva nos sintomas; 3 mostraram melhoria hemodinâmica; um descreveu efeitos nos mecanismos neurohormonais; e 2 nos efeitos adversos do tratamento. Nenhum RTC analisou o efeito dos diuréticos na qualidade de vida. Não foi incluído nesta meta-análise o estudo RALES⁽⁷⁾, uma vez que a espironolactona não é geralmente considerada um diurético convencional e a maioria dos doentes incluídos neste estudo estavam a fazer previamente terapêutica diurética.

Os autores desta meta-análise concluem que os estudos de pequenas dimensões realizados até ao momento fornecem forte evidência de que os diuréticos aliviam sintomas, reduzem os episódios de descompensação e aumentam a capacidade de exercício, mas os dados são insuficientes para originar uma recomendação formal baseada na evidência para uso de diuréticos na ICC com base no impacto na mortalidade.

Esta meta-análise demonstra algumas limitações: os ensaios foram de pequena dimensão e de duração limitada (a maior parte foi <24 semanas); utilizaram na maior parte dos casos diuréticos de ansa; as amostras eram constituídas na sua maioria por homens e havia uma percentagem importante de doentes com disfunção diastólica (uma situação em que até pode existir uma relativa contra-indicação da utilização de diuréticos).

Antagonistas da Aldosterona - Análise dos Ensaios Clínicos

O estudo multicêntrico RALES, publicado em 1999⁽⁷⁾, avaliou o efeito da terapêutica diária com espironolactona em doentes com ICC grave por disfunção ventricular esquerda. Tratou-se de um RCT duplamente cego, com um seguimento médio de 24 meses (foi interrompido devido à demonstração da eficácia da espironolactona). A amostra incluiu 1663 doentes com diagnóstico de IC grave há mais de 6 semanas (classe IV progressa, II-III à entrada), que faziam terapêutica com IECAs (se tolerado) e diuréticos de ansa e apresentavam uma FEVE $\leq 35\%$ nos 6 meses anteriores. Foram aleatorizados 841 doentes para o grupo controlo e 822 para o grupo da espironolactona. Os dois grupos apresentavam características semelhantes, nomeadamente: idade média 64 anos, predomínio raça branca (86% no grupo controlo e 87% no grupo da espironolactona) e do sexo masculino (73% em

enrollment) who were taking an ACEI (if tolerated) and a loop diuretic and who had LVEF of $\leq 35\%$ in the previous 6 months. They were randomized to the control group (841 patients) or to the spironolactone group (822 patients). The groups had similar characteristics, with a mean age of 64 years, mainly white (86% in the control group and 87% in the spironolactone group) and male (73% in both groups). During the study 414 patients discontinued treatment (200 in the control group and 214 in the spironolactone group) and treatment was stopped in another 19 because of the need for heart transplantation. With regard to the primary endpoint, there was a statistically significant reduction of 11% in risk of death from all causes (*Table 1*); in the secondary endpoints, there were statistically significant reductions of 31% in relative risk of death from cardiac causes and 30% in relative risk of hospitalization from cardiac causes, and 32% in the combined endpoint of death or hospitalization from cardiac causes. In the secondary outcome of NYHA class, 33% of the control group improved, while 41% of the spironolactone group improved ($p < 0.001$). Gynecomastia or breast pain occurred in 10% of the men treated with spironolactone, compared to 1% in the control group ($p < 0.001$). During the study, serious hyperkalemia occurred in 10 patients (1%) in the control group and in 14 in the spironolactone group (2%) ($p = 0.42$). The study concluded that blockade of aldosterone receptors by spironolactone, in addition to standard therapy, substantially reduced the risk of mortality and morbidity among patients with severe HF.

Table 1. The RALES study*

Results (mean)	Spironolactone group	Placebo group	RRR	ARR	NNT
Death from all causes	35%	46%	25%	11%	9

* Figures based on data from⁽⁷⁾. RRR: relative risk reduction; ARR: absolute risk reduction; NNT: number needed to treat

In 2003, EPHEUS⁽⁸⁾ (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), a multicenter, international, randomized, double-blind placebo-controlled trial, studied the benefits of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor blocker. The patients enrolled in the study had had an

ambos os grupos). Durante o estudo, 414 doentes abandonaram o tratamento (200 no grupo placebo e 214 no grupo da espironolactona) e outros 19 interromperam o tratamento por necessidade de transplantação cardíaca. Relativamente ao *outcome* primário, houve uma redução estatisticamente significativa de 11% no risco de morte global no grupo da espironolactona (*quadro I*). No que diz respeito aos *outcomes* secundários, houve reduções estatisticamente significativas de 31% no risco relativo de morte por causas cardíacas, de 30% no risco relativo de hospitalização por causas cardíacas e 32% no *outcome* combinado de morte ou hospitalização por causas cardíacas. Relativamente ao *outcome* secundário alteração da classe NYHA, 33% dos doentes no grupo controlo melhoraram (correspondendo a descida de classe), enquanto no grupo da espironolactona foram 41% os que melhoraram ($p<0,001$). Ocorreram ginecomastia ou dor mamária em 10% dos homens tratados com espironolactona, comparado com 1% dos homens no grupo controlo ($p<0,001$). Durante o estudo, ocorreu hipercaliémia grave em 10 doentes (1%) do grupo controlo e 14 no grupo da espironolactona (2%) ($p=0,42$). Concluiu-se que o bloqueio dos receptores da aldosterona pela espironolactona, adicionalmente à terapêutico *standard*, reduziu substancialmente o risco de morbilidade e mortalidade em doentes com IC grave.

Quadro I. Estudo RALES*

Resultados (média)	Grupo espironolactona	Grupo placebo	RRR	ARR	NNT
Mortalidade global	35%	46%	25%	11%	9

* Cálculos efectuados a partir de dados do artigo

Em 2003, o estudo *Eplerone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction* (EPHESUS)⁽⁸⁾, um estudo internacional multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e contra placebo, estudou os benefícios da eplerenona (um inibidor selectivo dos receptores dos mineralocorticóides). Os doentes aceites para o estudo tinham tido um enfarte agudo do miocárdio (EAM) 3 a 14 dias antes (média de 7 dias) com uma FEV \leq 40% (média 33%) com evidência de IC (presente em 90%) e/ou diabetes *mellitus*. Os candidatos com creatinínemia >2,5 mg/dL, caliémia >5,0 mEq/L ou sob

acute myocardial infarction (MI) 3 to 14 days previously (mean 7 days), with LVEF of \leq 40% (mean 33%) and evidence of HF (present in 90%) and/or diabetes. Patients with serum creatinine of >2.5 mg/dl or serum potassium of >5.0 mEq/l or under potassium-sparing diuretic therapy were excluded, and 6642 patients were included, 4714 of them male, with a mean age of 64 years. Of these participants, 87% were taking ACEIs or ARBs, 75% beta-blockers, 88% aspirin and 60% diuretics. Mean follow-up was an average of 16 months (0-33), with those in the experimental group taking 25 mg/day eplerenone for 4 weeks, which was then increased to up to 50 mg/day (mean 42.6 mg/day). Of the patients enrolled, 1021 discontinued the study medication, 493 in the control group and 528 in the experimental group, with 435 requesting to leave the study and 296 leaving due to adverse effects. Mortality in the experimental group was 14.4%, while in the control group it was 16.7% (RR 0.85; $p=0.008$). The primary endpoints of death from any cause or hospitalization for a cardiovascular event (HF, recurrent MI, stroke or ventricular arrhythmia) was 14% in the experimental group and 30.0% in the control group (RR 0.87; $p=0.002$) (*Table II*). Gynecomastia, impotence and breast pain occurred with equal frequency in both groups (1.0% in the experimental group against 1.1% in the control group), while a significant increase in serious hyperkalemia was seen in the eplerenone group (5.5% against 3.9% in the controls; $p=0.002$). The authors concluded that the addition of eplerenone to optimal medical therapy contributes to improvement in survival and hospitalization rates among patients with MI complicated by left ventricular dysfunction and heart failure.

Table II. The EPHESUS study*

Results (mean)	Eplerenone Placebo				
	group	group	RRR	ARR	NNT
Death from any cause	14%	17%	14%	2%	43
Death from cardiovascular causes or hospitalization for cardiovascular events	14%	30%	53%	16%	6

* Figures based on data from⁽⁸⁾. RRR: relative risk reduction; ARR: absolute risk reduction; NNT: number needed to treat

terapêutica com diuréticos poupadores de potássio foram excluídos do estudo. Aleatorizaram-se então 6642 doentes, 4714 dos quais do sexo masculino e com média de idade de 64 anos. Oitenta e sete por cento dos doentes faziam IECAs ou ARAs, 75% faziam β -bloqueantes, 88% faziam aspirina e 60% diuréticos. Os doentes foram seguidos por um período médio de 16 meses (0 a 33 meses), com os doentes pertencentes ao grupo experimental (GE) a fazer 25 mg/dia de eplerenona durante 4 semanas, aumentando depois a dose até aos 50 mg/dia (dose média de 42,6 mg/dia). Dos doentes aleatorizados, 1021 interromperam a terapêutica, 493 no grupo controlo (GC) e 528 no GE, sendo que 435 pediram para sair do estudo e 296 saíram devido aos efeitos adversos. Os doentes incluídos no grupo experimental apresentaram uma mortalidade de 14,4%, ao passo que no grupo controlo a mortalidade foi de 16,7% (RR - 0,85; p=0,008). A morte ou hospitalização por causas cardiovasculares (ICC, EAM recorrente, AVC ou arritmias ventriculares) foi de 14% no GE e de 30,0% no GC (RR - 0,87; p=0,002) (*quadro II*). Ginecomastia, impotência ou dor mamária ocorreram em igual frequência em ambos os grupos (1,0% no GE contra 1,1% no GC) enquanto se verificou um aumento significativo da ocorrência de hipercaliémia grave acima de tudo no grupo da eplerenona (GE 5,5% contra 3,9% no GC; p=0,002). Os autores concluíram então que a eplerenona adicionada a terapêutica médica otimizada contribui para a melhoria da sobrevida e taxas de hospitalização em doentes com EAM complicado por disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.

*Quadro II. Estudo EPHEsus **

	Grupo eplerenona	Grupo placebo	RRR	RRA	NNT
Resultados (média)					
Mortalidade global	14%	17%	14%	2%	43
Mortalidade cardiovascular ou hospitalização por eventos cardiovasculares	14%	30%	53%	16%	6

* Cálculos efectuados a partir de dados do artigo

DISCUSSION

It has not yet been possible to demonstrate that diuretics slow clinical deterioration or improve prognosis in patients with chronic HF, since there have been no trials of sufficient size to clarify the question.

The main finding of the Cochrane Library meta-analysis described above was that diuretic therapy in patients with chronic HF reduces mortality by approximately 70% (ARR 8%), with wide confidence intervals. However, this is based on only 15 deaths out of 221 patients, which is insufficient for a formal evidence-based recommendation for the use of diuretics in CHF on the basis of their impact on mortality. It is not clear how diuretics prevent death, and causes of death are not specified in most trials, and so it is impossible to differentiate between death from CHF and from intercurrent arrhythmias.

It was also demonstrated that diuretics significantly reduce risk for worsening of CHF compared to placebo, and significantly improve exercise capacity (probably by improving hemodynamics) compared to other active agents such as ACEIs and digoxin.

It can thus be said that the combined results of small, relatively heterogeneous trials provide strong evidence that diuretics improve cardiac function, relieve symptoms, reduce episodes of decompensation and increase exercise capacity, but little evidence that they affect mortality in patients with chronic HF.

On the other hand, since the pioneering work of Slater and Nabarro in 1958⁽⁹⁾ demonstrating the significant effect of chlorothiazide on sodium excretion, followed by the introduction of loop diuretics in the 1960s, a large body of evidence from clinical practice has accumulated showing the effectiveness of diuretics in HF patients, thus rendering large-scale trials unnecessary.

Today, it is generally accepted among clinicians that diuretics reduce mortality and slow the progression of HF, and experience supports their continued use as the first-line treatment for patients with chronic HF. There is thus justification for applying the 2005 ACC/AHA guidelines for chronic heart failure⁽⁶⁾, which recommend diuretics and salt restriction in patients with current or prior symptoms of HF and reduced LVEF who have evidence of fluid retention. On the basis of the small trials referred

DISCUSSÃO

O tratamento da ICC com diuréticos revela aspectos particulares, já que até ao momento não foi possível mostrar que os diuréticos atrasam a deterioração clínica ou melhoram o prognóstico em doentes com IC crónica, uma vez que não foram realizados ensaios com dimensão adequada abordando estas questões.

O principal achado da meta-análise referida foi o de que a terapêutica com diuréticos em doentes com insuficiência cardíaca crónica produziu uma redução na mortalidade de aproximadamente 70% (RRA 8%), com amplos intervalos de confiança. No entanto, esta evidência teve por base apenas 15 mortes em 221 doentes, pelo que se torna insuficiente para originar uma recomendação formal para uso de diuréticos na IC e na mortalidade. O mecanismo pelo qual os diuréticos previnem a morte não é claro, e as causas de morte não são descritas na maioria destes ensaios, não sendo portanto possível a diferenciação entre morte por insuficiência cardíaca congestiva ou arritmia intercorrente.

Ficou também demonstrado que a terapêutica com diuréticos produz, em comparação com placebo, uma redução estatisticamente significativa no risco de agravamento da ICC e, quando comparada com outros agentes activos (IECAs, digoxina), aumenta significativamente a capacidade de exercício (provavelmente por actividade hemodinâmica favorável).

Pode assim dizer-se que os resultados combinados de pequenos estudos relativamente heterogêneos fornecem forte evidência de que os diuréticos melhoram o desempenho cardíaco, aliviam sintomas, reduzem os episódios de descompensação e aumentam a capacidade de exercício, mas fraca evidência para um efeito na mortalidade dos doentes com IC crónica.

Por outro lado, desde o trabalho pioneiro de Slater e Nabarro em 1958⁽⁹⁾, demonstrando considerável efeito da hidroclorotiazida na excreção de sódio, assim como a introdução dos diuréticos de ansa nos anos 60, desenvolveu-se uma larga experiência clínica na utilização dos diuréticos em doentes insuficientes cardíacos, que tornou óbvio que os diuréticos são eficazes e impediu a realização de grandes ensaios clínicos.

Actualmente, a impressão clínica mais comum é de que os diuréticos reduzem a

to above, the guidelines recommend that patients with evidence of fluid retention should take a diuretic until a euvolemic state is achieved, and diuretic therapy should be continued to prevent the recurrence of fluid retention. Even if the patient has responded favorably to the diuretic, treatment with both an ACEI and a beta-blocker should be initiated and maintained. With regard to monitoring the side effects of conventional diuretics, a review of series of cases suggests that measuring serum potassium levels 2-8 weeks after initiation of therapy should detect most cases of hypokalemia. Patients with renal failure should be assessed earlier⁽¹⁰⁾.

The RALES study redefined the role of aldosterone antagonists by demonstrating a significant reduction in relative risk for mortality and morbidity with spironolactone in patients with severe HF. It was complemented by the EPHESUS study, which corroborated the benefit of aldosterone blockade in addition to optimal therapy with ACEIs, as well as of its association with beta-blockers (only used by 11% of the RALES participants). Although it did not assess NYHA class, since the patients had had an MI within the 14 days prior to randomization, EPHESUS demonstrated benefits from aldosterone blockade in patients with severe HF.

There are, however, certain characteristics of the study designs that could diminish the applicability of the results. Firstly, the population of the RALES trial were in NYHA class III-IV (previously IV), while this parameter was not assessed in the EPHESUS study, and so further research is required on the benefits of spironolactone in patients with less severe HF. Secondly, although the inclusion criteria of both studies included serum creatinine of <2.5 mg/dl, mean creatinine in EPHESUS was 1.1±0.3 mg/dl, while creatinine levels were not specified in RALES. Despite this, it can be assumed that the study population had reasonable renal function. This point may be important, since during the first year of RALES median creatinine concentration in the spironolactone group rose by 0.5-0.1 mg/dl and median potassium concentration by 0.3 mmol/l, statistically significant differences (though not clinically important). No significant link was found between the occurrence of serious hyperkalemia and spironolactone, but observation of worsening renal failure indicates a possible strengthening of

mortalidade e atrasam a progressão da IC e a experiência permite aos clínicos continuar a utilizar os diuréticos como terapêutica de primeira linha em doentes com IC crónica. Desde modo, justifica-se a aplicação das recomendações da norma de orientação clínica da ACC/AHA de 2005 para a Insuficiência Cardíaca Crónica⁽⁶⁾, que recomenda a utilização de diuréticos e restrição salina para todos os doentes com sintomas prévios ou actuais de insuficiência cardíaca e redução FEVE, e com evidência de retenção de fluidos. Com base na evidência anteriormente referida dos pequenos ensaios clínicos, é sugerido nesta mesma norma que os doentes com evidência de retenção de fluidos devem fazer terapêutica com um diurético até se atingir a euvolemia, devendo esta terapêutica ser continuada para prevenir a recorrência. Por outro lado, mesmo que o doente responda favoravelmente ao diurético, deve ser iniciada e mantida terapêutica com IECAs e β -bloqueantes. No que concerne à monitorização dos efeitos acessórios da terapêutica com diuréticos convencionais, com base numa revisão de séries de casos, a determinação da caliémia 2 a 8 semanas após o início do fármaco parece detectar a maioria dos casos de hipocaliémia. Os doentes com insuficiência renal devem ser monitorizados mais precocemente⁽¹⁰⁾.

Relativamente aos antagonistas da aldosterona, o estudo RALES redefiniu o papel deste fármaco, pela demonstração estatisticamente significativa da redução do risco relativo de mortalidade e morbilidade nos doentes com IC grave. O estudo EPHEUS veio complementar o RALES, na medida em que reforçou o benefício do antagonismo da aldosterona, complementar à terapêutica óptima com IECA, demonstrando ainda o benefício da associação de antagonistas da aldosterona com β -bloqueantes (só utilizados em 11% dos doentes estudados no RALES). Apesar de não avaliar a classe NYHA (uma vez que os doentes seleccionados tinham EAM nos 14 dias prévios à aleatorização) o estudo EPHEUS veio demonstrar benefícios do antagonismo da aldosterona em doentes em estádios graves de IC.

Merecem todavia ser realçadas algumas das particularidades do desenho dos estudos, que poderão traduzir-se numa menor aplicabilidade dos resultados: em primeiro lugar, a população seleccionada no RALES apresentava sintomas de

the drug's potassium-sparing effect.

On the other hand, the patients underwent rigorous follow-up and laboratory monitoring, which would have prevented any major laboratory alterations, since study medication was suspended in the event of serious hyperkalemia, serum creatinine concentration of more than 4.0 mg/dl, intercurrent illness, or any condition that would justify suspension (a broad criterion). This highlights the need to follow the study criteria in clinical practice by selecting only patients with serum creatinine of <2.5 mg/dl and ensuring close clinical and laboratory monitoring, given the evidence of the dangers of this therapy⁽¹¹⁾. It should, however, be stressed that in some situations, particularly in the elderly, creatinine concentrations can underestimate renal function and it may be necessary to use other indicators⁽¹²⁾.

CONCLUSIONS

Currently available data are insufficient to justify the general use of diuretics (non-aldosterone antagonists) to improve important clinical outcomes in chronic HF. On the other hand, long experience with diuretics in individual clinical practice supports the continued use of these drugs as the first-line treatment in patients with chronic HF. Thus, considering all available evidence, the current use of diuretics in the management of HF is justifiable in patients with previous or current symptoms of heart failure and reduced LVEF with evidence of fluid retention.

With regard to aldosterone antagonists, on the basis of the RALES and EPHEUS trials as well as the 2005 ACC/AHA guidelines for the management of chronic heart failure, the weight of evidence suggests that these drugs are efficacious in carefully selected patients with moderate to severe symptoms and markedly reduced left ventricular ejection fraction whose renal function and potassium levels can be closely monitored. Patients beginning therapy with these drugs should have serum creatinine of ≤ 2.0 -2.5 mg/dl without recent worsening and serum potassium of <5.0 mEq/dl without a history of serious hyperkalemia.

Table I, taken from the ACC/AHA guidelines, summarizes the recommendations for minimizing the risk of hyperkalemia.

IC classe NYHA III-IV (com antecedentes de IV) e dado que no EPHESUS esta classe não foi avaliada, são portanto necessários estudos complementares para estender o benefício da espirolactona aos doentes com IC menos grave. Em segundo lugar, apesar dos critérios de inclusão de ambos os estudos admitirem uma população com creatininemia $<2,5\text{mg/dL}$, no estudo EPHESUS a creatininemia média era de $1,1\pm0,3\text{mg/dL}$, e no estudo RALES não foram divulgadas as creatininemias da população estudada. Apesar destas condicionantes, pode-se considerar que a população seleccionada apresentava aceitável função renal. Este último ponto poderá ser importante, já que durante o primeiro ano do estudo RALES a creatininemia média no grupo da espirolactona aumentou cerca de $0,5\text{--}0,1\text{ mg/dL}$ e a caliemia média cerca de $0,3\text{ mmol/L}$, diferenças que face ao grupo controlo foram estatisticamente significativas (apesar de não clinicamente importantes). Não se provou a relação estatística significativa entre a ocorrência de hipercaliemia grave e a toma de espirolactona, mas a observação do agravamento da insuficiência renal alerta para um possível mecanismo potenciador do efeito poupador de potássio deste fármaco.

Por outro lado, os doentes foram sujeitos a avaliações de *follow-up* e controlo laboratorial rigoroso, o que claramente poderá ter obviado qualquer alteração laboratorial *major*, já que a medicação do estudo era interrompida caso se encontrasse hipercaliemia grave, creatininemia $>4,0\text{ mg/dL}$, doença intercorrente ou qualquer outra condição que justificasse a interrupção do estudo (um critério lato). Reforça-se assim a necessidade de cumprir os critérios do estudo na prática clínica, seleccionando os doentes com creatininemia $<2,5\text{mg/dL}$ e passíveis de um bom controlo clínico-laboratorial, já que existe evidência dos perigos que o uso desta terapêutica pode causar na prática diária⁽¹¹⁾. Deve no entanto ser feita a ressalva que em algumas situações, particularmente nos idosos, a creatininemia pode subestimar a função renal e poderá ser necessário usar outros indicadores/valores de referência⁽¹²⁾.

Table 1. Guidelines for minimizing the risk of hyperkalemia in patients treated with aldosterone antagonists

1. Impaired renal function is a risk factor for hyperkalemia during treatment with aldosterone antagonists. The risk of hyperkalemia increases progressively when serum creatinine exceeds 1.6 mg/dL . In elderly patients or others with low muscle mass in whom serum creatinine does not accurately reflect glomerular filtration rate, determination that glomerular filtration rate or creatinine clearance exceeds 30 ml/min (calculated directly or indirectly) is recommended.
2. Aldosterone antagonists should not be administered to patients with baseline serum potassium in excess of 5.0 mEq/L .
3. An initial dose of spironolactone 12.5 mg or eplerenone 25 mg is recommended, after which the dose may be increased to spironolactone 25 mg or eplerenone 50 mg .
4. The risk of hyperkalemia is increased with concomitant use of higher doses of ACEIs (captopril $\geq 75\text{ mg}$ daily; enalapril or lisinopril $\geq 10\text{ mg}$ daily).
5. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors should be avoided.
6. Close monitoring of serum potassium is required; potassium levels and renal function should be checked in 3 days and at 1 week after initiation of therapy and at least monthly for the first 3 months.
7. Diarrhea or other causes of dehydration should be treated aggressively.

Because the safety and efficacy of aldosterone antagonist therapy has not been shown in the absence of loop diuretic therapy, it is not currently recommended that such therapy be given without other concomitant diuretic therapy.

Finally, the safety of the combined use of an ACEI, ARB, and aldosterone antagonist has not been sufficiently investigated and cannot be recommended at this time.

CONCLUSÕES

Os dados actualmente disponíveis são insuficientes para justificar o uso generalizado de diuréticos (não antagonistas da aldosterona) com vista a modificar *outcomes* clínicos importantes na IC crónica. Por outro lado, a longa experiência com os diuréticos na IC crónica fornece aos clínicos a evidência da experiência individual para continuar a usar estes fármacos como terapêutica de primeira linha em doentes com IC crónica. Deste modo, considerando toda a evidência disponível, o uso corrente de diuréticos no manuseamento da IC é justificável em doentes com sintomas prévios ou actuais de insuficiência cardíaca e redução FEV com evidência de retenção de fluidos.

Quanto aos antagonistas da aldosterona, e com base nos estudos RALES e EPHEsus, assim como na norma de orientação clínica da ACC/AHA de 2005 para a Insuficiência Cardíaca Crónica, conclui-se que na terapêutica da ICC o peso da evidência sugere uma eficácia daqueles medicamentos em doentes cuidadosamente seleccionados, com sintomas moderados a graves, fracção de ejeção ventricular esquerda marcadamente reduzida e possibilidade de monitorização apertada da função renal e caliémia. Para iniciar terapêutica com estes fármacos, os doentes deverão ter uma creatininémia $\leq 2,0$ - $2,5$ mg/dl sem agravamento recente e uma caliémia $< 5,0$ mEq/dL sem história de hipercaliémia grave no passado.

A *tabela*, retirada das NOC supra-citada, resume as orientações que devem ser cumpridas para minimizar o risco de hipercaliémia.

Dado não ter sido ainda provada a eficácia e segurança dos antagonistas da aldosterona na ausência de diuréticos de ansa, não é actualmente recomendado que os primeiros sejam prescritos na ausência de terapêutica diurética concomitante.

Finalmente, a segurança da combinação IECA, ARA e antagonista da aldosterona ainda não foi adequadamente explorada e não pode nesta altura ser recomendada.

Tabela. Normas de orientação clínica para minimizar o risco de hipercaliémia nos doentes tratados com antagonistas da aldosterona

1. A disfunção renal é um factor de risco para hipercaliémia durante o tratamento com antagonistas da aldosterona. O risco de hipercaliémia aumenta progressivamente quando a creatinina sérica excede 1,6mg/dL. Nos doentes idosos, ou naqueles que apresentam reduzida massa muscular (nos quais a creatinina sérica não reflecte a taxa de filtração glomerular), recomenda-se que a taxa de filtração glomerular ou clearance da creatinina seja superior a 30 mL/min (por cálculo directo ou indirecto)
2. Os antagonistas da aldosterona não devem ser administrados a doentes com potássio sérico basal superior a 5,0 mEq/L
3. Recomenda-se uma dose inicial de espironolactona de 12,5mg (ou eplerenona 25mg), que pode ser aumentada para 25mg de espironolactona (ou 50 mg de eplerenona)
4. O risco de hipercaliémia é aumentado pelo uso concomitante de doses elevadas de IECAs (captopril ≥ 75 mg/d; enalapril ou lisinopril ≥ 10 mg/d)
5. Os AINEs e inibidores selectivos da Cox-2 devem ser evitados
6. É necessária monitorização rigorosa do potássio sérico: devem ser verificadas a caliémia e função renal 3 dias e 1 semana após início da terapêutica e pelo menos mensalmente durante os primeiros 3 meses.
7. A diarreia ou outras causas de desidratação devem agressivamente ser tratadas.

Pedidos de separatas para:

Address for reprints:

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

CEMBE

Faculdade de Medicina de Lisboa

1649-035 Lisboa

avc@fm.ul.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Cowie MR, Zaphiriou A. Management of chronic heart failure. *BMJ* 2002; 325:422-425.
2. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76:1259-1265.
3. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1. Art. No.: CD003838.
4. Faris R, Flegler BM, Purcell H, Henein MY, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2002; 82:149-158.
5. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103:72-77.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:e1-e82.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al., for The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-1321.
9. Slater JDH, Nabarro JDN. Clinical experience with chlorothiazide. *Lancet* 1958; 1:124-126.
10. Blanning A, Westfall JM, Shaughnessy AF. Clinical inquiries. How soon should serum potassium levels be monitored for patients started on diuretics? *J Fam Practice* 2001; 50:207-208.
11. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351:543-551.
12. Berl T, Schrier RW. Renal and electrolyte disorders. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2003.

7th International Symposium on Multiple Risk Factors in CVD: Prevention and Intervention - Health Policy

**Venice, Italy
22-25 October 2008**

Email: mrf@lorenzinfoundation.org

Reunião Anual do Grupo de Estudo de Ecocardiografia

Tomar, 24 e 25 de Outubro de 2008

6ª FEIRA, 24 DE OUTUBRO

13:30 Abertura do Secretariado

14:00 Abertura

14:15 MESA REDONDA
VALVULOPATIA

- *Guidelines* endocardite infecciosa
- *Guidelines* valvulopatias
- Estenose aórtica paradoxal - mito ou realidade?

15:15 CONTROVÉRSIA
ECOCARDIOGRAFIA NA HIPERTENSÃO
PULMONAR

- Dispensar a hemodinâmica, a ecocardiografia é suficiente
- Dispensar a ecocardiografia, a hemodinâmica é suficiente

16:15 Intervalo para Café

16:45 MESA REDONDA
STRESS ECHOCARDIOGRAPHY

- Valvular heart disease
- Cardiomyopathies
- Guidelines stress echo

17:45 CONFERÊNCIA
ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION

SÁBADO, 25 DE OUTUBRO

09:00 MESA REDONDA
AVANÇOS EM IMAGIOLOGIA CARDÍACA

- Angio TC
- RMC
- Ecocardiografia

10:00 CONFERÊNCIA
ULTRASONOGRAFIA CAROTÍDEA - O
ESTADO DA ARTE

10:45 Intervalo para Café

11:15 CONTROVÉRSIA
A ECOCARDIOGRAFIA PODE E DEVE SER
FEITA POR OUTRAS ESPECIALIDADES?

- Sim
- Não

12:15 CONFERÊNCIA
ASSOCIAÇÃO EUROPEIA DE
ECOCARDIOGRAFIA - PASSADO, PRESENTE
E FUTURO

- Valvular heart disease
- Cardiomyopathies
- Guidelines stress echo

13:00 Almoço

14:30 CONFERÊNCIA
THE ROLE OF ECHO IN CRT AFTER THE
PROSPECT STUDY

15:15 CONTROVÉRSIA
DYSSYNCHRONY: IS THE ECG ENOUGH?

- Yes
- No

16:15 Intervalo para Café

16:45 REGISTO DE ASSINCRONIA VENTRICULAR
ESQUERDA EM PORTUGAL (RAVEP):
AGORA OU NUNCA

- Protocolo clínico
- Protocolo eco
- Protocolo arritmologia

17:45 OS 8 MELHORES CASOS CLÍNICOS

- Entrega do prémio do melhor caso



DMK.SAL.013.02.2003

INTERACÇÕES POSITIVAS

tecnosal 
TRIFLUSAL

Rua Tierno Galván, torre 3 - 12º
1070-274 Lisboa

Tel: 210 330 700 - Fax: 210 330 709
Email: grupotecnifar@tecnifar.pt

Linha farmacovigilância: 21 366 09 29
Email: farmalerta@tecnifar.pt

www.tecnifar.pt

farmalux
GRUPOTECNIFAR

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO - TECNOSAL® 300 mg cápsulas.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA - Cada cápsula contém 300 mg de triflusal.

3. FORMA FARMACÊUTICA: Cápsula; Cápsulas transparentes de gelatina dura, contendo pó branco, com a palavra "TECNOSAL" impressa a preto na cabeça da cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS - **4.1. Indicações Terapêuticas** - Prevenção secundária (após acidentes vascular cerebral ou enfarte agudo do miocárdio) de eventos cardiovasculares (morte, enfarte do miocárdio e AVC); Prevenção do enfarte do miocárdio em doentes com angina instável; Prevenção da oclusão pós enxerto de veia pós cirurgia de "by-pass" coronário. **4.2. Posologia e modo de administração - Adultos e idosos:** A dose recomendada é de 600 mg/ dia em dose única ou fraccionada, ou de 900 mg/dia em dose fraccionada, de preferência no final das refeições. **Crianças:** A utilização de TECNOSAL em crianças não é recomendada pelo facto de não haver experiência suficiente. **Insuficiência renal ou hepática:** A experiência clínica é limitada, pelo que se recomenda um cuidado especial ao iniciar um tratamento com este tipo de doentes. Em doentes com insuficiência renal grave submetidos a hemodiálise convencional, as concentrações plasmáticas pré e pós diálise do metabolito principal de triflusal, HTB (ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil) benzóico), são semelhantes, pelo que não é necessário um ajustamento na dose. **4.3. Contra-indicações:** O Triflusal está contra-indicado em doentes com: hipersensibilidade à substância activa (triflusal) ou a qualquer dos excipientes do Tecnosal ou outros salicilatos; úlcera péptica activa ou antecedentes de úlcera péptica complicada; hemorragia activa. **4.4. Advertências e precauções especiais de utilização - Insuficiência renal ou hepática:** A experiência é limitada. Em doentes com insuficiência renal grave submetidos a hemodiálise convencional, as concentrações plasmáticas pré e pós diálise do metabolito principal de triflusal, HTB (ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil) benzóico), são semelhantes, pelo que não é necessário um ajustamento da dose. **Risco hemorrágico:** Apesar do triflusal ter demonstrado uma incidência baixa de complicações hemorrágicas nos estudos clínicos, deverá utilizar-se com precaução em doentes com risco de hemorragia devido a traumatismo, intervenção cirúrgica prolongada, ou outras condições patológicas. Assim, os fármacos que podem induzir hemorragias como o ácido acetilsalicílico (AAS) ou outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), deverão ser utilizados com precaução em doentes tratados com triflusal. **Crianças:** Não é recomendado a utilização de Triflusal em crianças, uma vez que não existe experiência nesta população. **4.8. Efeitos indesejáveis:** As reacções adversas que são notificadas com mais frequência são as que afectam o aparelho digestivo, e desaparecem ao fim de poucos dias, inclusivamente sem suspender o tratamento.

As reacções adversas ordenadas por sistema e frequência são as seguintes:

(Muito frequente (>1/10), frequente (>1/100, <1/10), pouco frequente (>1/1000, <1/100), raramente (>1/10000, <1/1000), muito raramente (<1/10000), notificações isoladas).

Pele e anexos: *Pouco frequente:* prurido e erupção cutânea.

Sistema nervoso central e periférico: *Frequente:* cefaleias; *Pouco frequente:* Confusão, vertigens, enjoos, convulsões.

Audição e vestibular: *Pouco frequente:* acufenos; hipoacusia.

Outros sentidos: *Pouco frequente:* alteração do paladar.

Aparelho digestivo: *Muito frequente:* dispepsia; *Frequente:* dor abdominal, náuseas e vômitos, flatulência e obstipação, anorexia; *Pouco frequente:* diarreia, hemorragia gastrointestinal, melenas, rectorragia.

Cardiovascular, geral: *Pouco frequente:* Hipertensão.

Cardiovascular, alterações vasculares extracardíacas: *Pouco frequente:* acidente isquémico transitório, hemorragia cerebral.

Respiratório: *Pouco frequente:* dispneia; infecção respiratória alta.

Hematológicas, glóbulos vermelhos: *Pouco frequente:* anemia

Hematológicas, plaquetas e coagulação: *Pouco frequente:* epistaxis, hematoma, púrpura, hemorragia gengival.

Aparelho urinário: *Pouco frequente:* hematúria, infecção das vias urinárias.

Geral: *Pouco frequente:* distensão abdominal, febre, sintomas gripais. Foram descritos alguns casos esporádicos de fotossensibilidade.

Marca	Apresentação	EUR	PR	Esc Compart	Ute Geral	Ute Esp
TECNOSAL	20 caps 300 mg	11,83	9,15	B	5,52	2,61
TECNOSAL	60 caps 300 mg	27,49	25,12	B	10,16	2,17

RCM versão reduzida 3.4. Medicamento sujeito a receita médica. Sob licença J.Uriack.